鴉片類藥物及其拮抗劑

授課教師：蔡汎修

鎮痛劑種類

- **鴉片類鎮痛劑**：用於嚴重的疼痛如內臟、外傷或癌症末期疼痛。
- **非固醇類抗炎藥(NSAIDs)**：用於淺層疼痛。
- **局部麻醉劑**：用於周邊局部疼痛。
- **抗憂鬱劑及特殊疼痛治療劑**：解除焦慮，偏頭痛及痛風治療劑。

鴉片類鎮痛劑 藥物分類

- 強效者：Morphine、Heroin、Methadone、Oxymorphine Fentanyl、 Meperidine、Levorphanol
- 中弱效者：Codeine、Propoxyphene、Nefopam
- 部份致效劑：Buprenorphine、Pentazocine
- 拮抗劑：Naloxone、Naltrexone、Nalorphine
- 內生性嗎啡肽：Endorphin、Dynorphin、Enkephalin

鴉片類鎮痛劑

- 鴉片類鎮痛劑(Opioid analgesics)指作用在中樞神經系統上具有止痛療效，其化學結構類似鴉片主成分嗎啡(morphine)，因極易成癮且常被濫用，本類藥物均被列入法定麻醉藥物的管制，麻醉性鎮痛劑(Narcotic analgesics)。

鴉片生物鹼(Opium)

- 係由罌粟植物未成熟果實中抽取的生物鹼，主成份有嗎啡(morphine)占10%、罌粟鹼(papaverine)占1%、Noscapine占6%、Codeine占0.5%、Tebaine占0.2%等，具鎮痛、解痙攣、止瀉、止咳作用。

鴉片受體

- 鴉片受體(opioid receptors)主要分佈在中樞神經系統如邊緣系、中腦、腦幹、脊髓及免疫細胞等處
- 刺激鴉片受體可抑制腺環化酶(AC)活性，降低c-AMP含量；活化K^+通道，拮抗Ca^{2+}通道。

鴉片受體

- 鴉片受體主分為μ、κ、σ三種。
- 鴉片類生物鹼作用劑與拮抗劑對各次型受體的敏感性不同，例如：嗎啡可作用在μ及κ受體上，對σ受體作用較小；naloxone則可拮抗這三種接受體。
- 這三種接受體皆存於人體的腦部及脊髓組織，且與疼痛相關。

鴉片受體及其作用分類

受體類型	主 要 產 生 的 作 用
μ 受體	• 脊髓上部麻醉 • 呼吸抑制 • 欣快感 • 生理依賴性 • 抑制消化管運動
κ 受體	• 脊髓止痛作用 • 縮瞳 • 鎮靜作用
σ 受體	• 煩躁不安 • 迷幻 • 呼吸及血管運動刺激

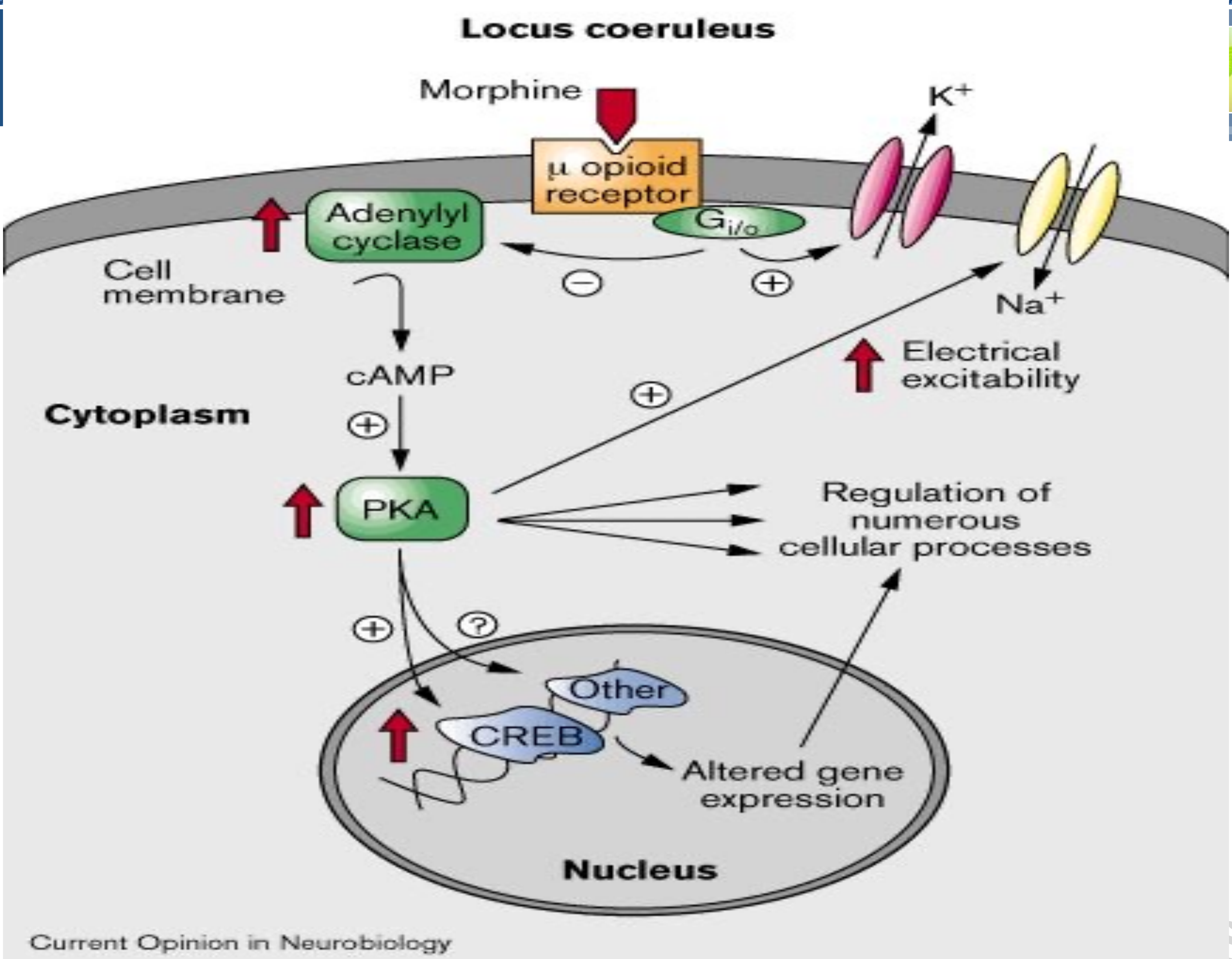
鴉片受體與其作用劑及拮抗劑之關係

藥　名	μ 受體	κ 受體	σ 受體
morphine	V	V	V
naloxone	×	×	×
nalorphine	×	○	V
pentazocine	×	V	V
buprenorphine	○	—	—
propiram	○	—	—
N-allyl-normetazocine	×	—	V

註：V：作用劑、○：部分作用劑、×：拮抗劑。

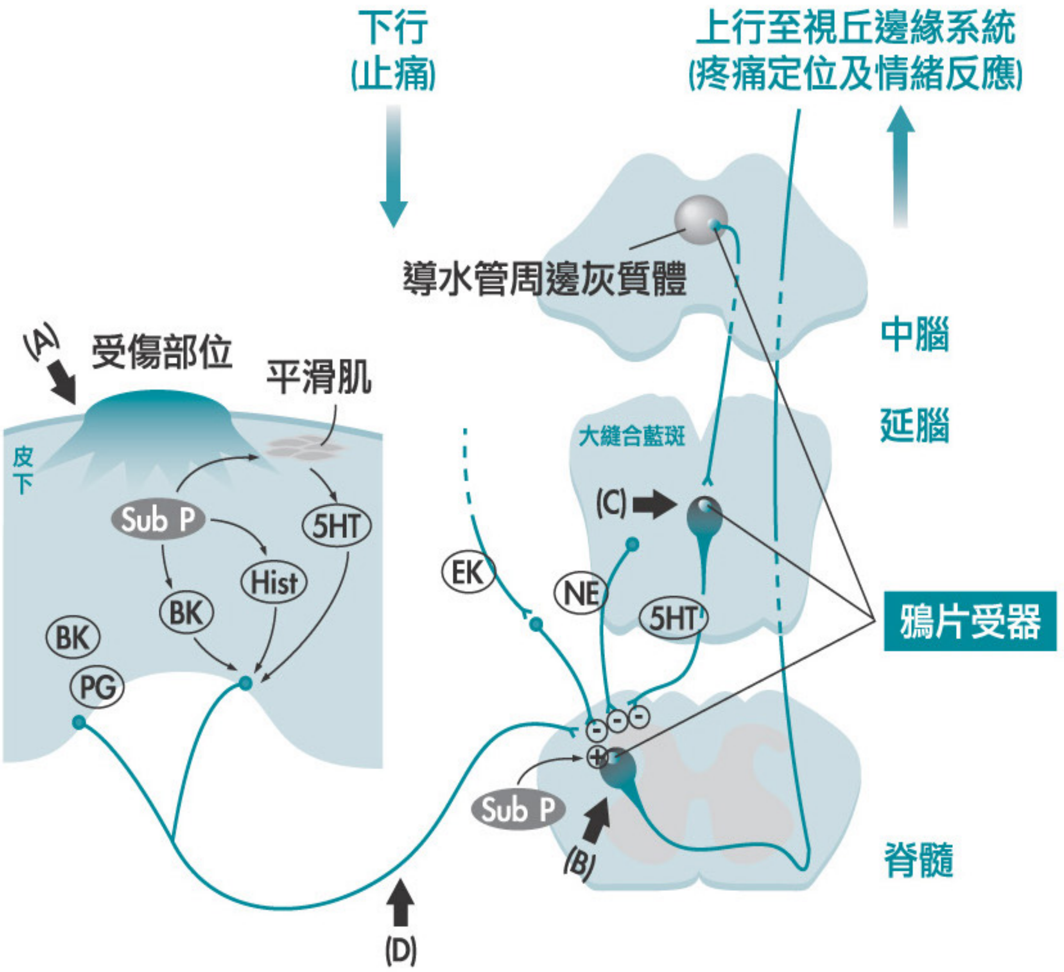
鴉片類接受體之活化

- opioid receptors 被活化時可聯結 G protein (Gi/o)相關接受體以抑制adenylated cyclase，引起cAMP生成減少，使K^+外流產生過極化現象，降低細胞興奮性，或拮抗Ca^{2+}通道，阻斷Ca^{2+}內流，抑制神經傳遞物質的釋放。


Locus coeruleus
Morphine
μ opioid receptor
$G_{i/o}$
K^+
Na^+
Adenylyl cyclase
Cell membrane
cAMP
Cytoplasm
PKA
Electrical excitability
Regulation of numerous cellular processes
?
Other
CREB
Altered gene expression
Nucleus
Current Opinion in Neurobiology

類鴉片鎮痛劑止痛機轉

- 脊髓：在脊椎膠質體第I與第II層突觸前抑制P物質釋放，達到突觸前抑制疼痛的神經傳導。
- 上脊髓：一方面活化下行抑制路徑正腎上腺素(NE)及血清素(5-HT)；另一方面活化邊緣系統，產生欣快感及精神混亂。
- 周邊：可與周邊感覺神經鴉片受體結合，抑制P物質及某些致痛物質的釋放



Sub P：P物質
BK：慢動素
5HT：血清素
PG：前列腺素
Hist：組織胺
EK：Enkephalin

(A) 受傷部位
(B) 脊髓背根，突觸前抑制Sub P釋放
(C) 中腦延腦等鴉片受器
(D) 局部麻醉阻斷神經傳導

圖7-1 痛覺的傳導及麻醉性鎮痛劑作用部位(A.B.C.D)

藥理作用-中樞神經系統

- 鎮痛作用(analgesia)：提高疼痛閾值，降低對疼痛的敏感性，又改變大腦對疼痛的闡釋。
- 欣快感(euphoria)：因人而異，成癮者，會有欣快感，極易造成濫用，健康者則會產生不快感。
- 鎮靜催眠作用：劑量增加後有鎮靜、嗜眠等症狀。
- 抑制呼吸中樞：降低延腦呼吸中樞對CO_2的敏感度，呼吸停止常是急性嗎啡中毒致死的主因。此
- 抑制咳嗽反射：止咳作用。

藥理作用-中樞神經系統

- 縮瞳：針狀瞳孔(pin-point pupil)，興奮μ和κ受體作用。不會產生耐藥性，可作為判別吸食嗎啡過量中毒之依據。
- 嘔吐：興奮化學激發區(CTZ)及增加顱內壓引起噁心嘔吐。
- 抑制血管運動中樞：抑制呼吸中樞使二氧化碳滯留，造成腦血管擴張，使腦脊髓液壓上昇，腦部受傷顱內壓增高者禁用本藥。
- 促進抗利尿激素(ADH)釋放：尿量會減少。
- 內分泌：抑制性腺(GnRH)與(CRH)釋放，(LH)、(FSH)與(ACTH)釋放；增加(ADH)、(GH)及(prolactin)釋放。

藥理作用-中樞神經系統

- 縮瞳：針狀瞳孔(pin-point pupil)，興奮μ和κ受體作用。不會產生耐藥性，可作為判別吸食嗎啡過量中毒之依據。
- 嘔吐：興奮化學激發區(CTZ)及增加顱內壓引起噁心嘔吐。
- 抑制血管運動中樞：抑制呼吸中樞使二氧化碳滯留，造成腦血管擴張，使腦脊髓液壓上昇，腦部受傷顱內壓增高者禁用本藥。
- 促進抗利尿激素(ADH)釋放：尿量會減少。
- 內分泌：抑制性腺(GnRH)與(CRH)釋放，(LH)、(FSH)與(ACTH)釋放；增加(ADH)、(GH)及(prolactin)釋放。

藥理作用-周邊效應

- 胃腸道：胃腸的蠕動及分泌減少、括約肌收縮而造成便秘；使歐迪氏(Oddi's)括約肌收縮，膽汁回流至膽囊，膽內壓上昇造成膽道痙攣。
- 泌尿道：尿急感與尿滯留。
- 組織胺釋放：支氣管收縮。

藥物動力學

- 嗎啡同類藥物口服吸收緩慢且不穩定，一般以注射給藥或脊髓內給藥
- 術後採用病患控制性輸注系統，其中Codeine口服的吸收良好。
- 嗎啡之脂溶性最小，以Fentanyl及Heroin最大，易通過BBB快速產生欣快感及成癮性。

類鴉片鎮痛劑的臨床用途

- 鎮痛：用於嚴重的疼痛。
- 止瀉：使用弱效之鴉片酊、Loperamide。
- 鎮咳： 一般咳嗽用Codeine、Noscapine、Dextromethorphan或Pholcodine更具選擇性。
- 麻醉前給藥：有鎮痛、鎮靜作用。

類鴉片鎮痛劑副作用

- 呼吸抑制、便秘、排尿困難、鎮靜、噁心、過敏、顱內壓上昇，長期服用會產生耐藥性，但縮瞳及便秘不具耐藥性。

耐藥性及依賴性

- 耐藥性產生的快慢與服藥之次數及劑量成正比，精神及生理依賴性，突然停藥會產生戒斷症狀。
  - 包括一系列自主神經、運動與精神方面的不良反應，如緊張、不安、發燒、嘔吐、腹瀉、腹痛、流淚、肌肉痙攣顫抖等無法忍受的症狀，
  - 可用Clonidine及Diazepam舒緩戒斷症狀。

中毒的急救方法與禁忌

- 急性中毒，症狀有針狀瞳孔、呼吸淺而慢、發紺、體溫降低、昏迷、全身癱瘓無力，病人最後因呼吸衰竭。
- 急救方法：給予注射嗎啡的完全拮抗劑Naloxone或Nalorphine作為解毒劑。
- 慢性中毒成癮者之戒癮藥，可用較不易成癮的Methadone取代，或用部分致效劑Buprenorphine解除戒斷症狀。
- 使用禁忌：孕婦、顱部受傷、顱內壓上升、膽道痙攣、前列腺肥大、排尿困難、肝、腎及呼吸道功能衰竭者禁用。

藥物濫用及成癮性神經生物學

- 導致藥物濫用引起的忍受性及心理生理依賴性原因未明，在美國使用高成癮性藥物heroin 及 Cocaine 被當作罪犯處理而非藥物問題。利用神經生物學研究藥物成癮來了解為何個人會引起藥物濫用 ，及如何避免藥物濫用及成癮症狀。

www.themegallery.com

Self-Reward Response

- 證據顯示**藥物成癮**是由刺激腦中Self- Reward system (自身獎賞系統)主導，經由**中腦 dopamine神經元分泌DA來啟動**，以刺激D_1及D_2接受體，**Cocaine**可抑制神經末梢DA再回收，使此Reward 反應強度增加，作用增長。**Amphetamine**可間接作用在交感神經引起DA釋出；**mu(μ)-opioid agonists可抑制GABAnergic神經，以除去此類神經對DA神經之抑制現象**，**乙醇**可作用在mu-神經，促使endogenous opioid peptides釋出，有刺激此回報系統作用。

Opioid Tolerance and Withdrawal

- **大部分引起濫用的藥物皆具高脂溶性**，容易進入腦中，人們常利用煙霧吸入及IV注射藥物以便快速分布腦中產生欣快感，但此效果經迅速分佈至其它組織而消失，**只能產生短暫的愉悅**。如要繼續維持需不斷給藥，經**長期使用會引起藥物去敏感化**（desen-sitization），必須使用更高劑量才可達到先前出現的感受，因此會引起**耐藥性**，且易進入藥物成癮週期。

- Opioid類藥物引起耐藥性及戒斷起因於藥物不斷活化mu-opioid接受體，當催動劑與mu-opioid接受體結合後導致蛋白Gi/o活化，抑制adenylate cyclase，如不斷刺激接受體則會因細胞中c-AMP降低而引起**代償作用使adenylate cyclase 增加，並使Gi/o蛋白亞單元生合成減少**，此因素會使催動劑引起的類鴉片作用降低，如要產生與先前相同的欣快感，則需使用更大量的藥物，此可說明藥物之耐藥性。

www.themegallery.com

- 當神經細胞對藥物出現忍受性後，由於adenylate cyclase 增加而使c-AMP之容量增加，當停用heroin 4~6小時後，會使抑制adenylate cyclase 之力量被移除而導致細胞大量生成c-AMP，此誘發多種不正常的反應，此現象稱為類鴉片戒斷症狀（Opioid withdrawal symptoms），此急性期會維持數天，而藥物成癮會因藥物濫用而維持一生。

www.themegallery.com

Rehabitation of Opioid Addiction

- opioid成癮之治療可每天口服Methadone控制成癮而保留微弱欣快感，或用L-α-acetylmethadol及部分mu-opioid agonists ， 如Buprenorphine。可用長效opioid拮抗劑如Naltrexone解除opioid成癮，及治療alcohol及Cocaine濫用。
- 防止藥物濫用其它方法，可合併使用μ–&δ–opioid agonists，加強鎮痛效果，並減少產生忍受性及生理依賴性的機會。**Clonidine**可作用在opioids的Gi/o蛋白亞單元第二傳訊物質系統，**以抑制opioid成癮者引起戒斷現象**。

www.themegallery.com

一、完全致效劑

(一)強效型

- Morphine嗎啡
  - 天然強效致效劑，由鴉片抽取及精製。
  - 氣喘、膽內壓、顱內壓上升者禁用。
  - 鴉片製劑
    - Opium tincture：用於鎮痛及解痙攣及止咳。
    - Opium powder：於鎮痛、解痙攣、催眠及止瀉。
  - 依不同的給藥路徑止痛強度也有差異，**PO：SC：IV約為1：2：3**。
  - 當患者無法忍受morphine的副作用或無法口服時，即可考慮使用另一種強效止痛劑，Fentanyl貼片。

- 病患自控式止痛裝置(Patient-Controlled Analgesia，PCA)
  - 持續滴注劑量為主，間歇劑量(bolus)為輔，前者針對一般持續性疼痛，後者針對突發性疼痛(breakthrough pain)給予迅速有效的治療
  - 常用於:
    - 癌症疼痛
    - 短暫而厲害的疼痛:手術後傷口，骨折疼痛
    - 骨髓移植，化學治療，放射治療後嚴重的口腔黏膜潰瘍
    - 調整嗎啡劑量的輔助方法
  - 健保不給付

一、完全致效劑

- Meperidine(Demeral®；Pethidine®)
  - 人工合成是醫院最常用的類鴉片鎮痛劑之一，其鎮痛效價為嗎啡的1/10，有類似Atropine之解痙攣作用。
  - 用於治療嚴重疼痛如手術後疼痛、內臟絞痛及分娩時疼痛等，但不用於止咳、止瀉。
  - 大劑量也會引起顫抖、肌肉抽搐及痙攣等類似癲癇發作現象，產生依賴性及成癮性。

一、完全致效劑

- Methadone
  - 結構與嗎啡較無關。主要作用在μ受體，效價約與嗎啡相等。
  - 呼吸抑制、鎮靜作用、欣快感、成癮性等均較嗎啡為弱，戒斷症狀較嗎啡輕。
  - 藥效長，曾做為嗎啡及海洛因成癮者戒藥時之代替品，作為戒藥功效不彰。

一、完全致效劑

- Heroin海洛因
  - Diacetylmorphine，脂溶性高可以口服，通過血腦屏障能力較嗎啡強在體內代謝成Morphine，鎮痛效價約為嗎啡三倍，很容易產生類似性慾之強烈欣快感，而被嚴重的濫用，有很大依賴性，在各國均列為禁藥，嚴格管理。

一、完全致效劑

- Fentanyl
  - 靜脈注射，起效快、藥效強，但藥效短。常與Droperidol併用，商品名為Innovar，作為麻醉前給藥，會產生解離性(dissociative)麻醉作用，常用於麻醉科、外科、產科等。
  - Fentanyl貼片其止痛作用和morphine類似，經由皮膚吸收，止痛強度是**morphine的125倍，一般可以持續72小時。**
  - 首次使用的患者，需**12- 14小時才能達到有**效止痛，所以在使用第一片貼片後的初始18小時中，可能需要適時給予短效morphine來止痛。貼片撤除後，藥效仍能維持16- 24小時之久，對於急性疼痛的緩解或疼痛水平起伏不定的患者並不適用。

一、完全致效劑

- Levophenol(Levo-Dromoran®)
  - 與Nalorphine相似，比嗎啡強6～8倍，口服或注射給藥，用於劇痛之止痛。

中弱效型麻醉鎮痛劑

- Codeine可待因
  - 抑制咳嗽反射與咳嗽中樞
  - 是理想鎮痛、鎮咳藥。
  - 鎮痛效價僅及嗎啡1/12。緩解輕中度疼痛。
  - 列為監管藥品。
- Propoxyphene
  - 鎮痛效價較弱。
  - 緩解輕度到中度疼痛，常與Aspirin併用。

中弱效型麻醉鎮痛劑

- 類似藥物
  - Nefopam(Acupan®)：鎮痛強度與Codeine相似
  - Nalbuphine(Nubain®)：鎮痛強度較Codeine強，作用在κ受體及拮抗μ受體，不易成癮。
  - Tramadol(Ultram®)：不僅作用在μ受體亦可抑制5-HT及NE的回收，治療中重度疼痛，有致癲癇發作之副作用。
  - Dextromethorphan：為合成Levorphanol的3-methoxy衍生物，缺乏 μ-opioid 催動劑之鎮痛、呼吸抑制及濫用性質。非管制藥品，常出現在非處方止咳製品中。

部分及混合致效劑

對未曾服用類鴉片製劑者，使用本類製劑會呈現致效劑反應，緩解疼痛；但對類鴉片製劑有依賴性的病人，則出現拮抗作用，產生戒斷症狀。

- Pentazocine（Sosegon®速賜康）
  - κ與σ受體致效劑，而對μ與δ受體為弱拮抗劑。
  - 因作用在σ受體，高劑量時易引起譫妄不快感，或幻覺、心跳過速、高血壓等副作用。
  - 曾發生過濫用，已列入麻醉藥品管制。

部分及混合致效劑

- Buprenorphine (Buprenex®)
  - 為μ受體部分致效劑。作為Morphine成癮之戒癮藥，本藥須以注射給予。
- Nalorphine
  - κ受體部分致效，μ受體拮抗，為混合致效拮抗劑，具有成癮性，目前極少使用。
- Dezocine：μ受體的部分致效劑，具止痛作用，少有呼吸抑制。

完全拮抗劑

- 可與鴉片類受體μ、κ、σ及δ等結合但不產生反應，完全拮抗所有受體，對正常人並無明顯作用，但是對鴉片類製劑成癮者服用，會立刻出現戒斷症狀。

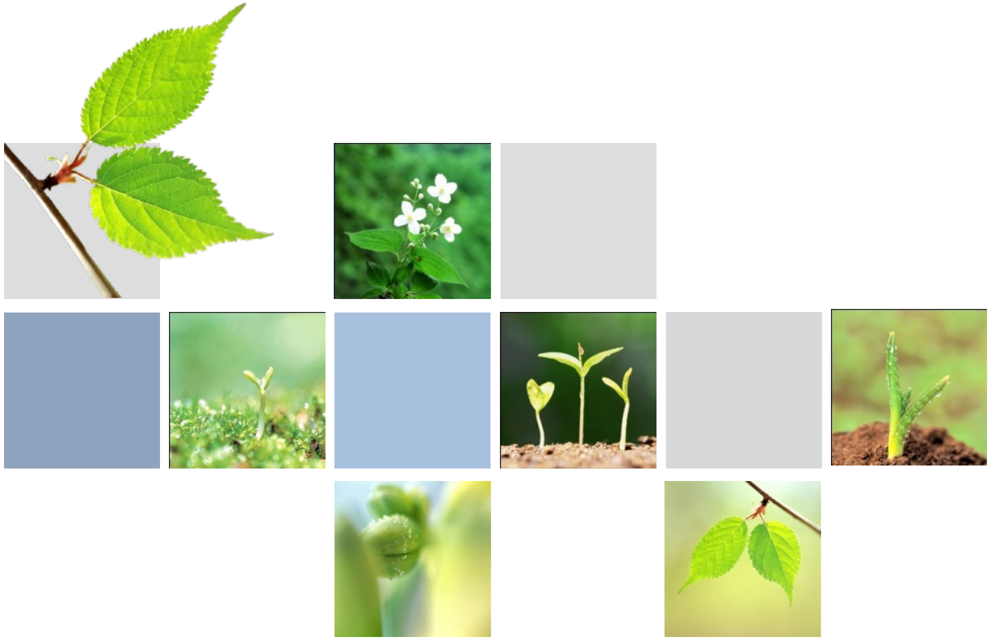
完全拮抗劑

- Naloxone
  - μ、κ、σ、δ受體競爭拮抗劑，為嗎啡類藥物急性中毒之解毒劑，亦可拮抗Pentazocine及內生性鴉片胜肽作用。
  - 其作用大小依序為μ＞κ＞σ
  - 成癮者服用，立刻出現戒斷症狀，可用於診斷毒癮。
- Naltrexone
  - 與Naloxone相似，口服給藥，但藥效較長。治療慢性酗酒的病人。

止瀉

- Loperamide：對於腸管有特異選擇性作用之抗膽鹼劑（Anticholinergicagent），直接作用於腸壁，拮抗腸平滑肌之異常收縮、抑制腸壁之過度蠕動，而對於中樞神經系統則無任何作用。
- 成效更佳。最常用來治療腹瀉之藥物是diphenoxylate 與 loperamide，這些藥物的治療機轉是降低大小腸的蠕動，**臨床試驗認為loperamide是最有效的抗腹瀉劑。**

www.themegallery.com



Thank you!